

File: JPAB

Dec 17, 1985

PUB-NO: JP360255797A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 60255797 A

TITLE: METHOD OF SELECTIVE DEPROTECTION OF PROTECTING GROUP OF ACETAL GROUP

PUBN-DATE: December 17, 1985

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

SHIBAZAKI, MASAKATSU

OGAWA, YUJI

US-CL-CURRENT: 556/449

INT-CL (IPC): C07F 7/18; C07B 61/00; C07C 177/00; C07D 205/08

ABSTRACT:

PURPOSE: To deprotect selectively only a protecting group of acetal type, by heat-treating a compound containing a protecting group of acetal type and a protecting group of silyl ether type in the molecule.

CONSTITUTION: A compound (e.g., 1-tetrahydropyranyloxy-10-t-butyltrimethylsilyloxydecane, etc.) containing one or more protecting group of acetal type (e.g., tetrahydropyranyl group, etc.) and a protecting group of silyl ether type (e.g., t-butyltrimethylsilyl group, etc.) in the molecule is heated preferably in a solvent (e.g., toluene, etc.) at 100~250°C, to give a compound (e.g., 1-t-butyltrimethylsilyloxy-10-decanol, etc.) wherein the protecting group of acetal type is selectively deprotected.

COPYRIGHT: (C)1985, JPO&Japio

File: DWPI

Dec 17, 1985

DERWENT-ACC-NO: 1986-033342
DERWENT-WEEK: 198605
COPYRIGHT 2004 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Protective group selective removal - by heating cpd. with acetal and silyl
gps. to remove acetal gp.

PRIORITY-DATA: 1984JP-0108607 (May 30, 1984)

Search Selected Search ALL Clear

PATENT-FAMILY:

| PUB-NO | PUB-DATE | LANGUAGE | PAGES | MAIN-IPC |
|--|-------------------|----------|-------|----------|
| <input type="checkbox"/> JP 60255797 A | December 17, 1985 | | 006 | |
| <input type="checkbox"/> JP 91004558 B | January 23, 1991 | | 000 | |

INT-CL (IPC): C07B 61/00; C07C 177/00; C07D 205/08; C07F 7/18

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 60255797A

BASIC-ABSTRACT:

Cpd. which has more than one kind of acetal type protective radical and silyl type protective radical in molecule is heated and acetal type protective radical is selectively removed.

Acetal type protective radical used is e.g. tetrahydropyranyl, 1-ethoxyethyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, benzyloxymethyl, t-butoxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trichloroethoxymethyl, bis(2-chloroethoxy)methyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 3-bromotetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 4-methoxy-tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranlyl, 1-methyl-1-methoxyethyl.

Silylether type protective radical is e.g. t-butyldimethylsilyl triethylsilyl, tribenzylsilyl, (triphenylmethyl) dimethylsilyl, t-butyldiphenylsilyl, methyl-diisopropylsilyl, methyl-di-t-butylsilyl, triphenylsilyl, trimethylsilyl.

Heat treatment is necessary and pref. reaction temp. is 100-250 deg.C. This reaction is pref. in organic solvents e.g. benzene, toluene, xylene, hexane, acetonitrile, t-butyl alcohol, t-amyl alcohol.

USE - For protection of acetal radical.

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭60-255797

⑬ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和60年(1985)12月17日
C 07 F 7/18 7118-4H
C 07 B 61/00 7188-4H
C 07 C 177/00 7419-4H
C 07 D 205/08 7242-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 アセタール型保護基の選択的脱保護法

⑯ 特 願 昭59-108607

⑰ 出 願 昭59(1984)5月30日

⑱ 発 明 者 柴 崎 正 勝 三鷹市下通街2-11-2

⑲ 発 明 者 小 川 裕 司 相模原市南台1-9-1

⑳ 出 願 人 財団法人 相模中央化 東京都千代田区丸の内1丁目4番5号
学研究所

明 願 書

1. 発明の名称

アセタール型保護基の選択的脱保護法

2. 特許請求の範囲

(1) 分子内に一種以上のアセタール型保護基及びシリルエーテル型保護基を持つ化合物を加熱処理することからなる、アセタール型保護基の選択的脱保護法。

(2) 100〜250℃で加熱処理することからなる、特許請求の範囲第(1)項に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はアセタール型保護基の選択的脱保護法に関する。更に詳しくは、本発明は分子内に一種以上のアセタール型保護基及びシリルエーテル型保護基を有する化合物を加熱処理することにより、アセタール型保護基のみを選択的に脱保護する方法に関する。アセタール型保護基は昇降性〜酸性

という緩和な条件で脱保護が行なえ、プロステグランドシンや抗生物質の合成に水酸基等の保護基として採用されている。一方、近年シリルエーテル型保護基もシリルエーテルの生成が容易である点と脱保護が簡単であるという点でアセタール型保護基と同様プロステグランドシンや抗生物質の合成に於いて水酸基等の保護基として多用されるに至っている。シリルエーテル型保護基も弱酸性〜酸性条件下に脱保護が出来る点でアセタール型保護基と同様の機能を有している。しかし、当然、両者が存在する場合は酸性条件下では選択的脱保護の目的は達成されない。しかしながら、1-ブチルジノチルシリル基の如きシリルエーテル型保護基はテトラヒドロピラン基の如きアセタール型保護基を残したままでの、フッ素イオンによる選択的脱保護が行なえ、水酸基等の保護基としての有用性を有している。この種の反応性すなわち、1-ブチルジノチルシリル基を残したままでのテ

テトラヒドロピラニル基の選択的脱保護が可能になると、合成化学上二つの保護基の組合せの幅が飛躍的に広がること予想される。又、1-アチルジメチルシリル基の如きシリルエーテル型保護基の欠点として近傍にアルコキシドアニオン基が存在すると転位を起してしまうことが知られている〔Y. Torisawa, M. Shibasaki and S. Ikegami, Tetrahedron Letters, 1865 (1979)〕。

このことは、プロスタグランジン合成において1位水酸基のみを補助保護条件下で他の保護基を脱保護する場合、重畳の問題となる。すなわち上記目的を達成するためには、1位水酸基はシリルエーテルで保護しておくことが必要であるが、コーリー法を用いるプロスタグランジン合成では、 α -鎖導入時にシリル基の転位が生じてしまい合成効率を低下せしめてしま^(い)う。これとは逆に1位水酸基をテトラヒドロピラニル基の

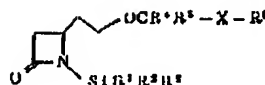
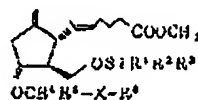
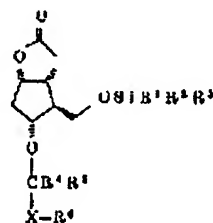
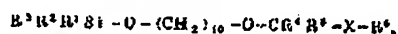
如きアセチル型保護基で保護しておくことと併せて α -鎖導入反応は定量的に進行する。斯様なことからシリルエーテル存在下でのアセチル型保護基の選択的脱保護が切望される所以である。

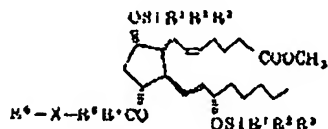
このような点を背景に最近アセチル型保護基を選択的に脱保護する方法が見出された〔Yuji Ugawa and Masakatsu Shibasaki, Tetrahedron Letters, 25, 663 (1984)〕。しかしながら近年注目集めているPUD₂を合成する際にフルアルアルミニウムハライドで収率よくアセチル型保護基を脱保護することは困難であった。

本発明者等は更に汎用性のあるアセチル型保護基の選択的脱保護法を鋭意研究すべく検討した結果本発明を提出し完成した。

本発明のアセチル型保護基としては、例えばテトラヒドロピラニル基、1-エトキシエチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基、1-ブトキシメチル基、2-

メトキシエトキシメチル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル基、ビス(2-クロロエトキシ)メチル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、3-ブロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、1-メトキシ-テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラン基、1-メチル-1-メトキシエチル基等を例示でき、シリルエーテル型保護基としては1-アチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリベンジルシリル基、(トリフェニルメチル)ジメチルシリル基、1-アチル-ジフェニルシリル基、メチルジイソプロピルシリル基、メチルジ-1-アチルシリル基、トリフェニルシリル基、トリメチルシリル基等を例示することができる。とりわけこれらの保護基を有する化合物としては例えば下記の化合物を挙げることができる。





(式中、R¹、R²及びR³はアルキル基又はアリール基であり、R¹及びR²は水素原子、アルキル基、R³はアルキル基であり、R¹又はR²とR³は一体となりボリノチレン環を形成することもある。Xは酸素原子又はイオウ原子である。)

本発明の選択的脱離反応を行うには、加熱処理することが必要である。加熱処理温度は100〜250℃の範囲が目的物が収率よく得られる点で好ましい。

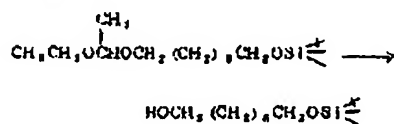
本発明は溶液中で行なうことが望ましくベンゼン、トルエン、キシレンの如き芳香炭化水素、ヘキサン、アセトニトリル、1-ブチルアルコール

1-1-ブチルジメチルシリルオキシ-10-デカノール (21.2g, 92.5g) を得た。

NMR δ (ppm) ; 3.40~3.70 (4H), 1.10~1.65 (17H), 0.90 (9H, s), 0.05 (6H, s).

IR (neat) ; 3400, 2980, 2900, 1470, 1260, 1102, 840, 780cm⁻¹.

実施例 2



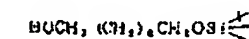
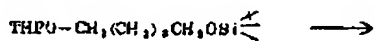
1-(1-エトキシ)-エトキシ-10-1-ブチルジメチルシリルオキシデカン (35.4g, 0.30mmol) をヘキサン (0.5ml) に溶解し、封管中180℃で20時間加熱した。封管を冷却後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

特開明60-255797 (3)

ル、1-アミルアルコール等を溶媒として好適に使用することができる。

以下、実施例及び参考例により本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1



(THP= テトラヒドロピラン)

(Si(CH₃)₂=1-ブチルジメチルシリル)

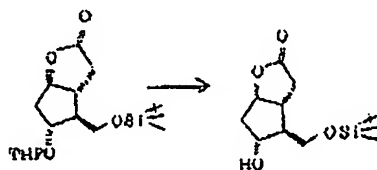
1-テトラヒドロピランオキシ-10-1-ブチルジメチルシリルオキシデカン (29.8g, 0.08mmol) をトルエン (0.5ml) に溶解し、封管中180℃で20時間加熱した。封管を冷却後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/エーテル=2/1) により精製し、

(ヘキサン/エーテル=1/1) で精製後、1-ブチルジメチルシリルオキシ-10-デカノール (25.3g, 85.5g) を得た。

NMR δ (ppm) ; 3.40~3.70 (4H), 1.10~1.65 (17H), 0.90 (9H, s), 0.05 (6H, s).

IR (neat) ; 3400, 2980, 2900, 1470, 1260, 1102, 840, 780cm⁻¹.

実施例 3



(2-オキサ-3-オキソ-6-エキソ-1-

特開昭60-255787(4)

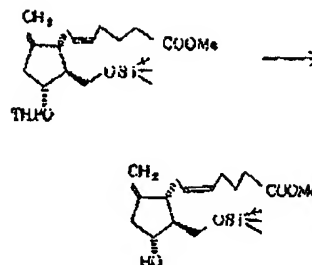
実施例 4

ブチルジメチルシリルオキシノタル-7-エンド-
-テトラヒドロピリニルオキシシクロ(3.3.0)
オクタン(108mg, 0.36mmol)をアセトニ
トリル(0.5ml)に溶解し、封管中180℃で20
時間加熱した。反応を留置後、残渣物をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2-オ
キソ-3-オキソ-6-エキソ-1-ブチルジメ
チルシリルオキシノタル-7-エンド-ヒドロキ
シシクロ(3.3.0)オクタン(75.0mg, 90
%)を得た。

NMR δ (ppm) ; 4.90 (1H, m), 4.15 (1H,
ABq), 3.65 (2H, dd), 0.90
(9H, s), 0.05 (6H, s).
IR (neat) ; 3460, 2950, 2780,
1770 cm^{-1} .

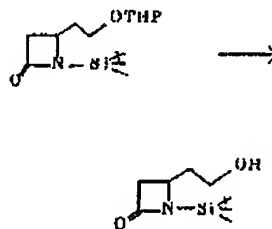
精製し 2-(6-メトキシカルボニル-2-乙-ヘキ
セニル)-3-エキソ-1-ブチルジメチル
シリルオキシノタル-4-エンド-ヒドロキシ-
1-シクロペンタゲン(141mg, 92%)を得
た。

NMR δ (ppm) ; 6.40 (2H), 4.60~4.95
(2H), 3.30~4.20 (4H), 3.65
(3H, s), 0.90 (9H, s), 0.10
(6H, s).
IR (neat) ; 3450, 2950, 2780, 1746,
1730 (sh.) cm^{-1} .
Mass m/z (%) ; 325 (25), 233 (32),
201 (40), 183 (22), 159
(27), 75 (100).
Mili-M8 ; 326.1632 (M^+ -67).
 M^+ -57 = $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Si}$ =
326.1633.



2-(6-メトキシカルボニル-2-乙-ヘキ
セニル)-3-エキソ-1-ブチルジメチル
シリルオキシノタル-4-エンド-テトラヒドロ
ピリニルオキシ-1-シクロペンタゲン(189mg,
0.04mmol)を1-ブチルアルコール(0.5ml)
に溶解し、封管中180℃で20時間加熱した。
反応を留置後、残渣物をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー(ヘキサン/エーテル=1/1)で

実施例 5



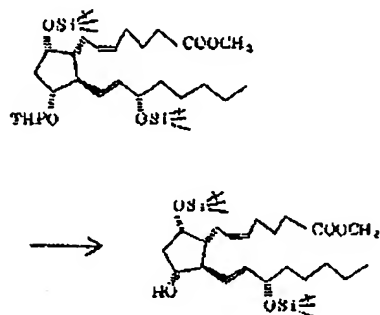
4-(2-テトラヒドロピリニルオキシニタル)
-アゼチジン-2-オン(26.4mg, 0.084mmol)
を1-ブチルアルコール(0.5ml)に溶解し、封
管中180℃で20時間加熱した。反応を留置後、
残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(メチレンクロリド/アセトン=4/1)により
精製し、4-(2-ヒドロキシーエテル)-アゼ
チジン-2-オン(13.8mg, 71%)を粘着油

状物質として得た。

NMR δ (ppm) ; 0.26 (s, 6H) 0.98 (s, 9H),
1.80~2.25 (m, 2H), 2.69 (dd,
 $J=15, 5\text{Hz}$, 1H), 3.20 (dd, $J=$
15, 5Hz, 1H), 3.74 (t, $J=7\text{Hz}$,
2H), 3.80~4.35 (m, 2H).

IR (neat) ; 3410, 1718 cm^{-1} .

実施例 6



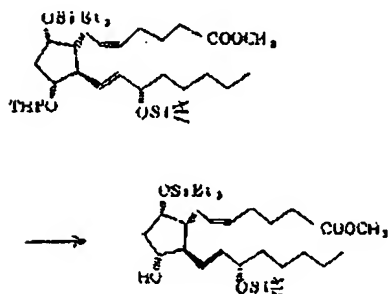
316 (11), 318 (34), 263
(14), 241 (16), 215 (14),
201 (10), 73 (100).

MS m/z ; 539, 3593 (M^+-57)

$M^+-57 = C_{18}H_{25}O_2Si_2 =$
359, 3586

$[\alpha]_D^{25}$; +16.5° ($c=1.76$ CHCl₃)

実施例 7



13 昭和 60-255797 (6)

9 α , 15 α -ジ-1-ブチルジメチルシリル
オキシ-11 α -テトラヒドロピラニルオキシ
プロステ-5-トランス-13-ジエン酸メ
チルエステル (235mg, 0.346mmol) を無水トル
エン (2.5ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム
で 30 時間加熱した。炭酸を除去し、シリカ
ゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘ
キサン/エーテル=5/1)、9 α , 15 α -ジ
-1-ブチルジメチルシリルオキシ-11 α -ヒ
ドロキシプロステ-5-トランス-13-
ジエン酸メチルエステル (135mg, 66%) を無
色油状物質として得た。

NMR δ (ppm) ; 5.20~5.70 (4H), 4.25

(1H), 3.65~4.20 (1H), 3.65 (

3H s), 0.90 (21H).

IR (neat) ; 3500, 1750 cm^{-1} .

MS m/z (%) ; 540 (16), 539 (36), 447
(10), 408 (10), 407 (3).

9 α -トリエチルシリルオキシ-11 α -テ
トラヒドロピラニルオキシ-15 α -1-ブチルジ
メチルシリルオキシプロステ-5-トランス
-13-ジエン酸メチルエステル (200mg,
0.294mmol) を無水トルエン (2ml) に溶解し、
炭酸水素ナトリウムで 28 時間加熱した。
炭酸を除去し、シリカゲルカラムクロマトグ
ラフィーにより精製し (ヘキサン/エーテル=5/1)
9 α -トリエチルシリルオキシ-11 α -ヒドロ
キシ-15 α -1-ブチルジメチルシリルオキシ
プロステ-5-トランス-13-ジエン酸
メチルエステル (411mg, 69%) を無色油
状物質として得た。

NMR δ (ppm) ; 5.20~5.70 (4H), 4.25

(1H), 3.65~4.15 (1H), 3.65

(3H s), 0.80~1.00 (21H),

0.40~0.80 (6H).

IR ; 3500, 1747 cm^{-1} .

标准号 60-255797(8)

MS m/z (相对强度): 340 (13), 339 (80),
407 (31), 316 (12), 315
(25), 216 (15), 73 (100).

特許出版人

財団法人 相模中央化学研究所

